



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 401/12, A61K 31/47	A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/24783</b> (43) Date de publication internationale: 11 juin 1998 (11.06.98)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02049

(22) Date de dépôt international: 14 novembre 1997 (14.11.97)

(30) Données relatives à la priorité:  
96/14891 4 décembre 1996 (04.12.96) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FOURNIER  
INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche,  
F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DODEY, Pierre  
[FR/FR]; 10, rue des Champs d'Aloux, F-21121  
Fontaine-lès-Dijon (FR). BONDOUX, Michel [FR/FR];  
7, allée des Monterey, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR).  
OU, Khan [FR/FR]; 25 A, rue de Messigny, F-21121  
Hauteville-lès-Dijon (FR). BARTH, Martine [FR/FR];  
Résidence "Les Orangers", 6, rue de Chantreine, F-78490  
Monfort-l'Amaury (FR). HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; 3,  
rue des Jonchères, F-78580 Bazemont (FR).(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot Autres, Con-  
seils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008  
Paris (FR).(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ,  
EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,  
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL,  
TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE,  
LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

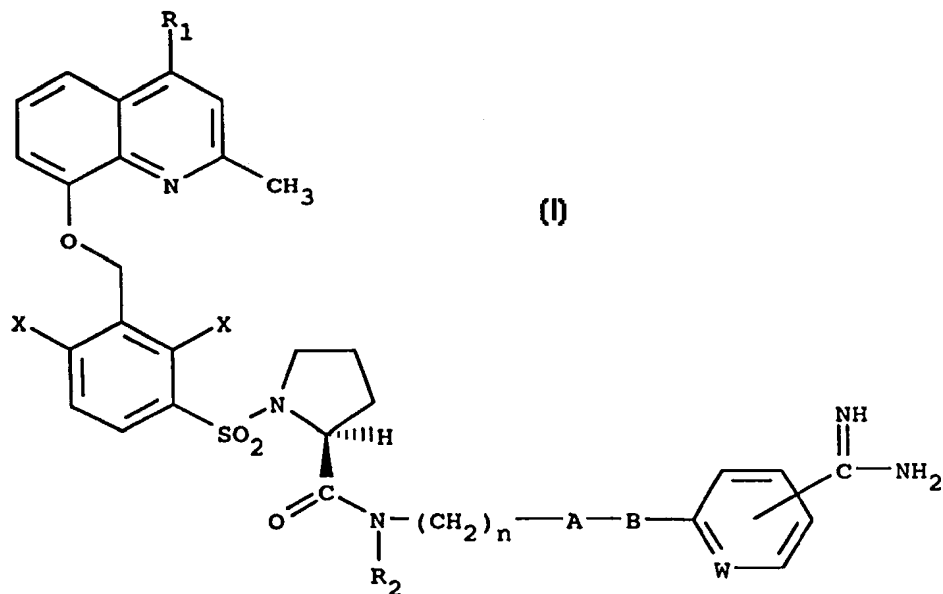
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL N-BENZENESULPHONYL-L-PROLINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING AND THERAPEUTIC  
USE(54) Titre: NOUVEAUX COMPOSES DE N-BENZENESULFONYL-L-PROLINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION  
EN THERAPEUTIQUE

## (57) Abstract

The invention concerns compounds selected from the set consisting of (i) compounds of formula (I) in which: X represents a halogen atom or a methyl group; A represents a -N(R<sub>3</sub>)-CO or -CO-N(R<sub>3</sub>)- group; B represents a single bond, -CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-O-; R<sub>1</sub> represents H, a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group, or a CF<sub>3</sub> group; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> each represent independently H or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group; W represents CH or N; n represents 2, 3, 4 or 5; and (ii) the additive salts. The invention also concerns their method of preparation and their therapeutic use, particularly with regard to pathologies involving bradykinine.



**(57) Abrégé**

La présente invention concerne des composés choisis parmi l'ensemble constitué par: (i) les composés de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle, A représente un groupe  $-N(R_3)-CO-$  ou  $-CO-N(R_3)-$ , B représente une liaison simple,  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-O-$ ,  $R_1$  représente H, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , ou un groupe  $CF_3$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , W représente CH ou N, n représente 2, 3, 4 ou 5; et (ii) leurs sels d'addition. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment vis-à-vis des pathologies mettant en cause la bradykinine.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**NOUVEAUX COMPOSES DE N-BENZENESULFONYL-L-PROLINE,  
PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION  
EN THERAPEUTIQUE**

5

**Domaine de l'invention**

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la N-(benzènesulfonyl)-(L)-proline, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

10

Ces nouveaux composés présentent une action antagoniste vis-à-vis de la bradykinine et sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur et de l'inflammation, et notamment dans le traitement de l'asthme, du choc traumatique cérébral et des rhinites allergiques.

**Art antérieur**

15

On sait que l'une des possibilités de traitement de certaines pathologies à caractère douloureux et/ou inflammatoire (telles que l'asthme, la rhinite, le choc septique, la douleur dentaire, etc.) est d'inhiber l'action de certaines hormones telles que la bradykinine ou la kallidine. En effet ces hormones peptidiques sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques dont certains sont liés de façon étroite à ces pathologies.

20

Bien qu'actuellement aucun produit possédant ce mode d'action ne soit encore commercialisé, de nombreuses études ont été entreprises pour comprendre le mode d'action des kinines et en particulier la bradykinine et ses homologues, puis pour créer des composés susceptibles d'être antagonistes des récepteurs de la bradykinine. Parmi les nombreuses publications relatant ces travaux, on peut citer Pharmacological Reviews Vol. 44 n° 1, pages 1-80 (1992) et Biopolymers (Peptide Science) vol. 37 pages 143-155 (1995).

25

La bradykinine est une hormone peptidique constituée de 9 amino-acides (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) et la kallidine est une hormone peptidique (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) qui comporte un aminoacide supplémentaire (Lys) par rapport à la bradykinine. On sait que des études antérieures ont permis d'obtenir des peptides qui interagissent avec les récepteurs de la bradykinine : certains comme le Bradycor (CP.0127 de la société CORTECH), l'Icatibant (HOE 140 de la société HOECHST) ["Bradycor" et "Icatibant" sont des dénominations communes internationales

35

(DCI)] ou encore le NPC 17761 (de la société SCIOS-NOVA) présentent une action inhibitrice de la fixation de la bradykinine sur son récepteur  $B_2$ . Plus récemment, des composés non peptidiques ont été proposés comme antagonistes vis-à-vis de la fixation de la bradykinine sur son récepteur  $B_2$ , notamment dans

5 EP-A-0596406 et EP-A-0622361. On sait en outre que certains composés de structure apparentée à celles des composés visés dans les deux demandes de brevet précitées ont déjà été décrits, notamment dans les publications DE-A-3617183 et dans EP-A-0261539, eu égard à leurs éventuelles propriétés antithrombotiques.

10 **But de l'invention**

Il existe un besoin d'atténuer ou de supprimer chez les mammifères et surtout chez l'homme les douleurs et les inflammations.

Pour satisfaire ce besoin, on a recherché une nouvelle solution technique qui soit efficace dans le traitement des algies quelle que soit leur

15 origine, notamment dans le traitement (i) des algies liées à des phénomènes inflammatoires, et (ii) des inflammations.

Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique, qui met en œuvre une fixation compétitive au niveau du récepteur  $B_2$  de la bradykinine entre (i) la bradykinine et les hormones apparentées ou

20 analogues, et (ii) une substance antagoniste, et qui fait appel à des composés de type benzènesulfonamide, structurellement différents des produits connus précités, et capables de limiter ou d'inhiber substantiellement la fixation de la bradykinine et des hormones analogues sur ledit récepteur  $B_2$  de la bradykinine.

Suivant cette solution technique, les nouveaux composés se fixent de

25 façon compétitive sur le récepteur  $B_2$  de la bradykinine sans provoquer les effets de la bradykinine sur ce récepteur (la substance est dite antagoniste). Il s'en suit l'apparition d'un état analogue à celui observé en l'absence de bradykinine, à savoir une diminution de la douleur et des réactions inflammatoires.

Conformément à cette nouvelle solution technique on se propose de

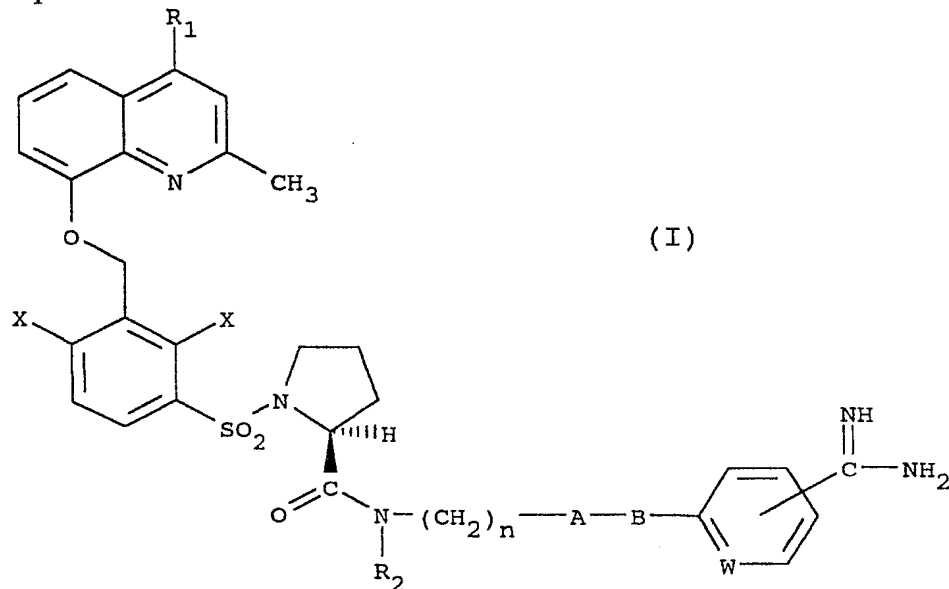
30 fournir, selon un premier aspect de l'invention, des composés dérivés de N-(benzènesulfonyl)-(L)-proline en tant que produits industriels nouveaux ; selon un second aspect de l'invention, un procédé de préparation de ces composés ; et selon un troisième aspect de l'invention, une utilisation de ces composés notamment en thérapeutique en tant qu'agents antalgiques et/ou anti-

35 inflammatoires.

## Objet de l'invention

Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on préconise en tant que produit industriel nouveau, un composé de N-(benzènesulfonyl)-L-proline qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

- 5 (i) les composés de formule I :



dans laquelle :

- X représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle,  
 A représente un groupe -N(R<sub>3</sub>)-CO- ou -CO-N(R<sub>3</sub>)-,  
 10 B représente une liaison simple, -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-O-,  
 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, ou un groupe trifluorométhyle,  
 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée,  
 15 W représente CH (le noyau aromatique est alors un groupe phényle) ou N (le noyau aromatique est alors un groupe pyridinyle),  
 n représente 2, 3, 4 ou 5 ; et,  
 (ii) leurs sels d'addition.

20 Selon l'invention, on préconise aussi un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition.

On préconise également l'utilisation d'une substance antagoniste d'un récepteur de la bradykinine et des hormones analogues à la bradykinine, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance

antagoniste du récepteur B<sub>2</sub> de la bradykinine et choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis des pathologies impliquant la bradykinine ou ses analogues, en particulier vis-à-vis des algies, et  
5 notamment dans le traitement ou la prévention de pathologies liées à des états inflammatoires ou douloureux.

### Description détaillée de l'invention

Dans la formule générale I des composés de l'invention, on entend par atome d'halogène un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,  
10 l'halogène préféré étant l'atome de chlore.

Par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, on entend ici le groupe méthyle, éthyle, propyle ou 1-méthyléthyle.

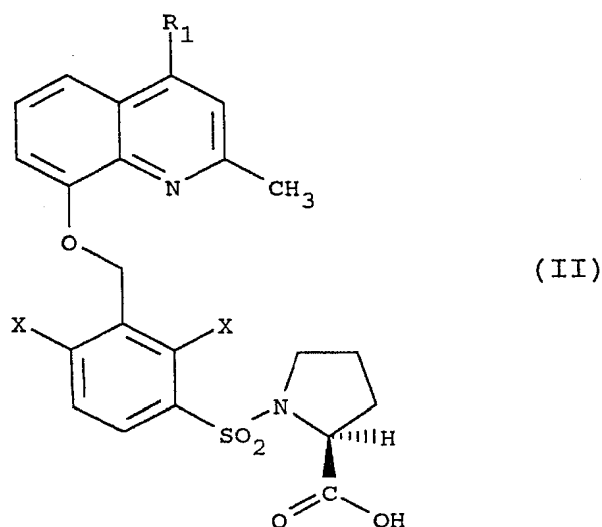
Dans le composé de formule I, l'hétérocycle azoté de type pyrrolidine comprend 1 atome de carbone asymétrique. Selon l'invention, ce carbone  
15 est de configuration S, ce qui correspond à la configuration de la L-proline.

Comme indiqué dans la formule générale des composés selon l'invention, la structure comprend un groupe amidine -C(=NH)NH<sub>2</sub> sur un noyau aromatique ; ce groupe amidine peut occuper toute position substituable sur son noyau aromatique, en particulier il peut se situer en position 2, 3, ou 4  
20 lorsque ledit noyau est phényle ou en position 3, 4, 5, ou 6 lorsque ledit noyau est pyridinyle.

Par "sels d'addition", on entend les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou un acide organique. Les acides minéraux préférés pour salifier un composé basique de  
25 formule I sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Les acides organiques préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique, maléique, fumarique, oxalique, citrique, lactique et trifluoroacétique.

Le procédé général de préparation des composés de formule I, que  
30 l'on préconise selon l'invention comprend les étapes consistant à :

(1) faire réagir un acide de formule II :

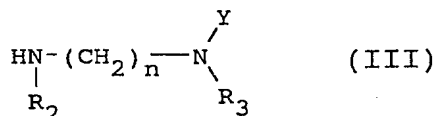


dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_3$  à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou un groupe trifluorométhyle,

5  $X$  représente un halogène ou un groupe méthyle,

avec une amine de formule III :



dans laquelle

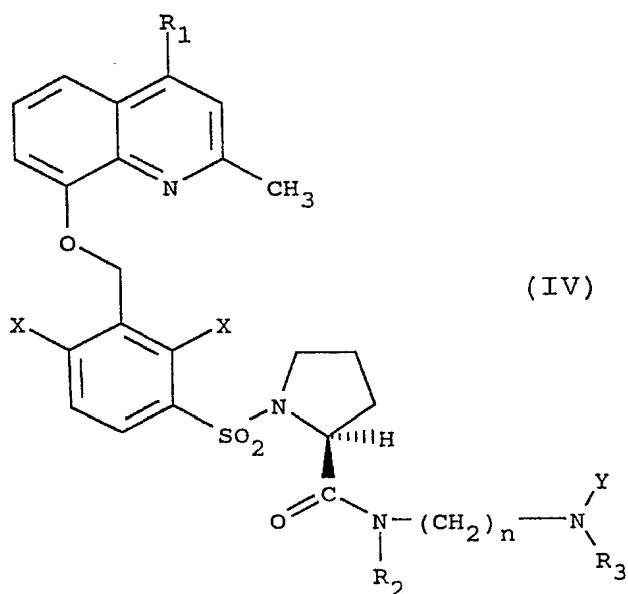
10  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_3$ ,

$n$  représente 2, 3, 4 ou 5, et

$Y$  représente un groupe amino-protecteur, par exemple le groupe Boc (1,1-diméthyléthoxycarbonyl),

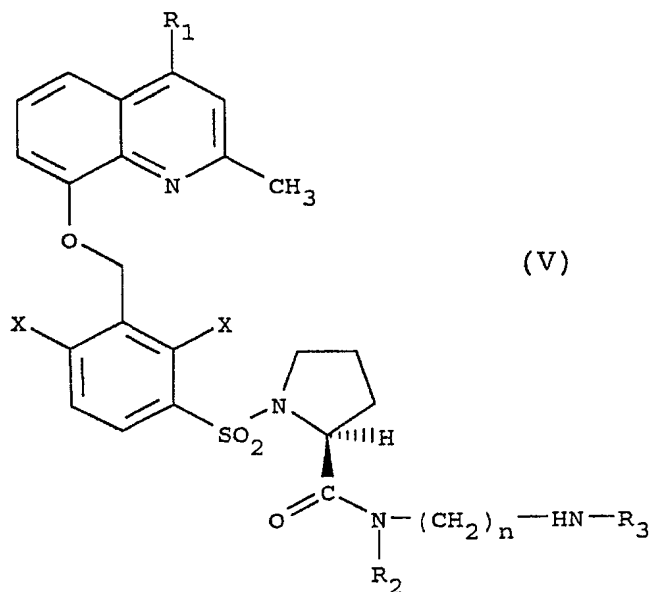
15 dans un solvant, tel que par exemple le dichlorométhane ou le diméthylformamide, en présence d'au moins un activateur couramment utilisé pour créer des liaisons de type peptidique tel que par exemple le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI) et le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), à une température proche de la température ambiante (i.e. une température comprise entre environ 0 et environ 40°C, et mieux une

20 température comprise entre 10 et 35°C), pendant 2 à 50 heures, pour obtenir un composé de formule IV :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y et n conservent la même signification que ci-dessus ;

- (2) déprotéger le composé de formule IV, ainsi obtenu, de façon à remplacer le groupe protecteur Y par un atome d'hydrogène, par exemple, si Y est le groupe Boc, en faisant réagir le composé de formule IV avec de l'acide trifluoroacétique, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle, à température ambiante (15-25°C), pendant 5 à 30 heures, pour obtenir le composé de formule V :

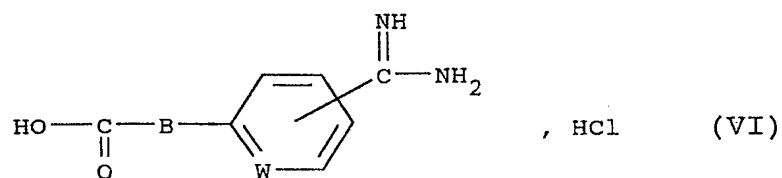




dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et n conservent la même signification que ci-dessus ;

(en variante de ce procédé, le remplacement du groupe Boc peut être obtenu par action d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'eau, en laissant réagir le composé de formule IV pendant 1 à 10 heures, à une température comprise entre 30 et 60°C ; on obtient dans ce cas le composé de formule V sous forme de dichlorhydrate) ;

(3) faire réagir le composé de formule V, ainsi obtenu, avec un acide de formule VI :



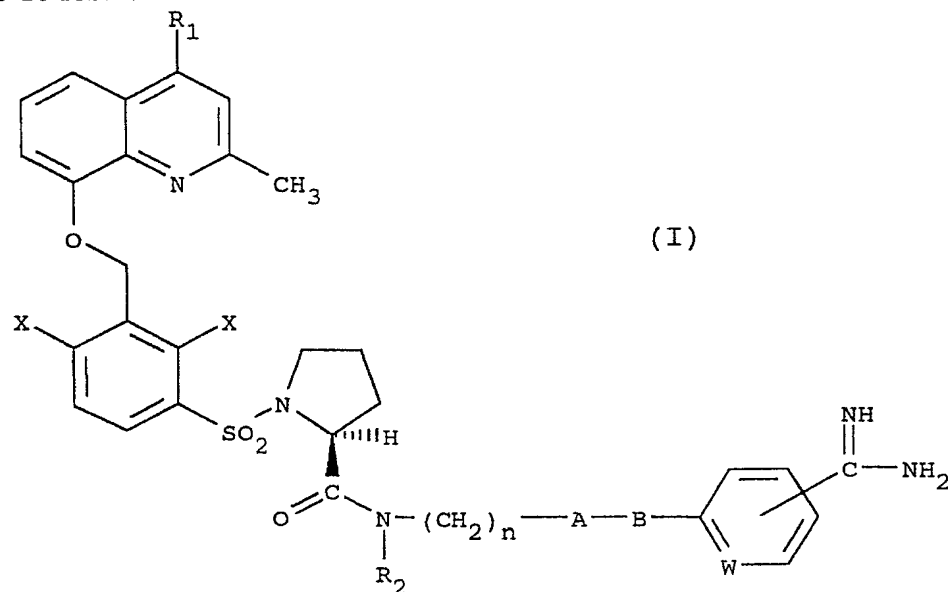
dans laquelle

B représente une liaison simple, un groupe  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , et

W représente  $-\text{CH}-$  ou N,

dans des conditions analogues à celles préconisées pour l'étape (1) ci-dessus, et,

si nécessaire en présence d'une base telle que la N-méthylmorpholine si l'amine de formule V est mise en réaction sous sa forme salifiée, pour obtenir le composé de formule I :

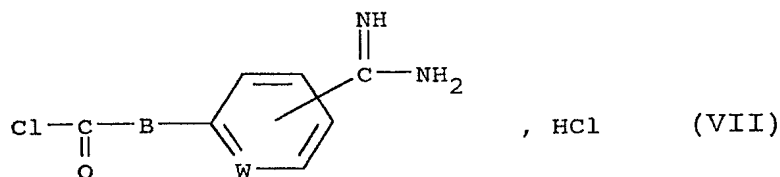


dans laquelle

A représente  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,

- B représente une liaison simple,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  
 $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$  ou un  
 groupe trifluorométhyle,  
 $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  représentent chacun indépendamment H ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ,  
 5 X représente un halogène ou un groupe méthyle,  
 W représente CH ou N, et  
 n représente 2, 3, 4 ou 5.

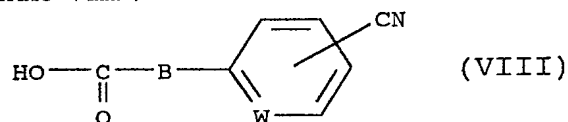
Selon une première variante A, on peut obtenir le composé de  
 formule I (dans laquelle A représente  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ) par réaction d'un composé de  
 10 formule V, obtenu selon l'étape (2) ci-dessus, avec un chlorure d'acide de  
 formule VII :



dans laquelle

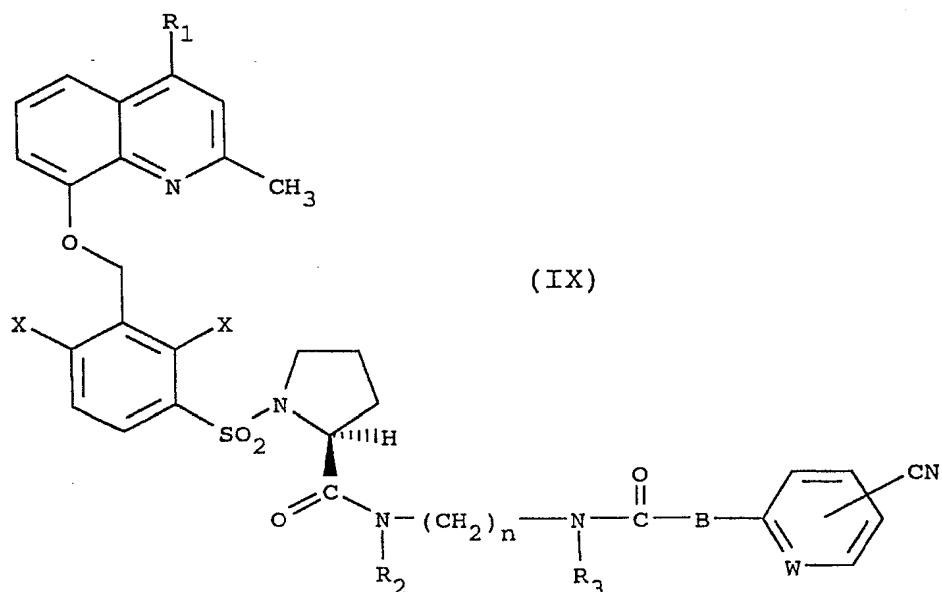
- 15 B représente une liaison simple,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  
 W représente CH ou N,  
 dans un solvant, tel que par exemple le dichlorométhane, et en présence d'une  
 base aprotique, telle que par exemple la N-méthylmorpholine, à température  
 proche de la température ambiante et pendant 2 à 30 heures.

- 20 Selon une seconde variante dénommée B,  
 (a) on fait réagir le composé de formule V, obtenu à l'étape (2) ci-dessus, avec  
 un composé de formule VIII :



dans laquelle

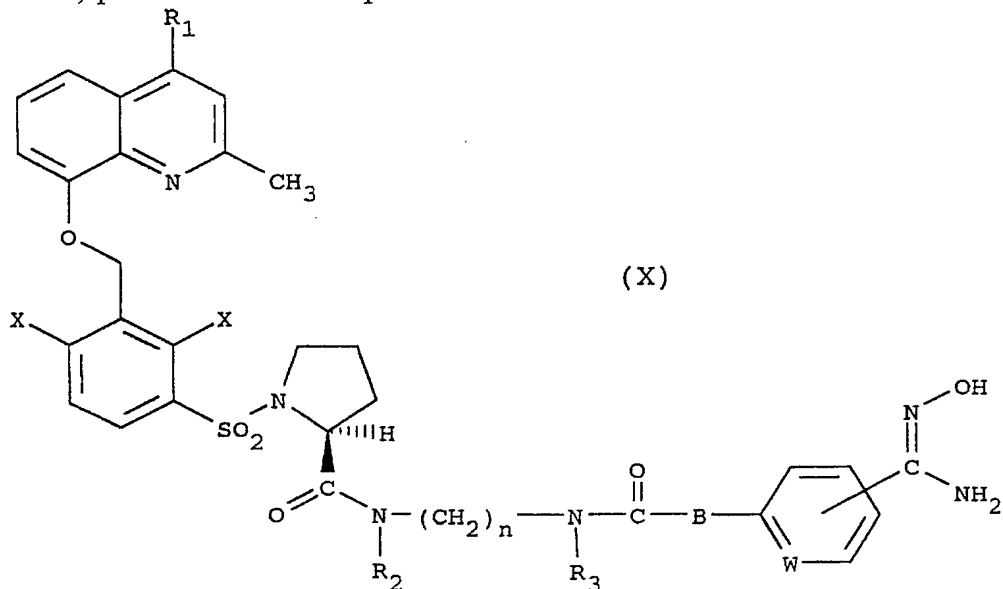
- 25 B représente une liaison simple,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , et  
 W représente CH ou N,  
 dans des conditions opératoires analogues à celles de l'étape (3) décrite ci-  
 dessus, pour obtenir un composé de formule IX :



(IX)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $n$  et  $B$  conservent la même signification que dans les produits de départ ;

- (b) on fait réagir le composé de formule IX, ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine (libérée à partir de son chlorhydrate dans le milieu réactionnel par action d'une base telle que la triéthylamine), dans un solvant, comme par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO), à température ambiante et pendant 2 à 12 heures, pour obtenir le composé de formule X :

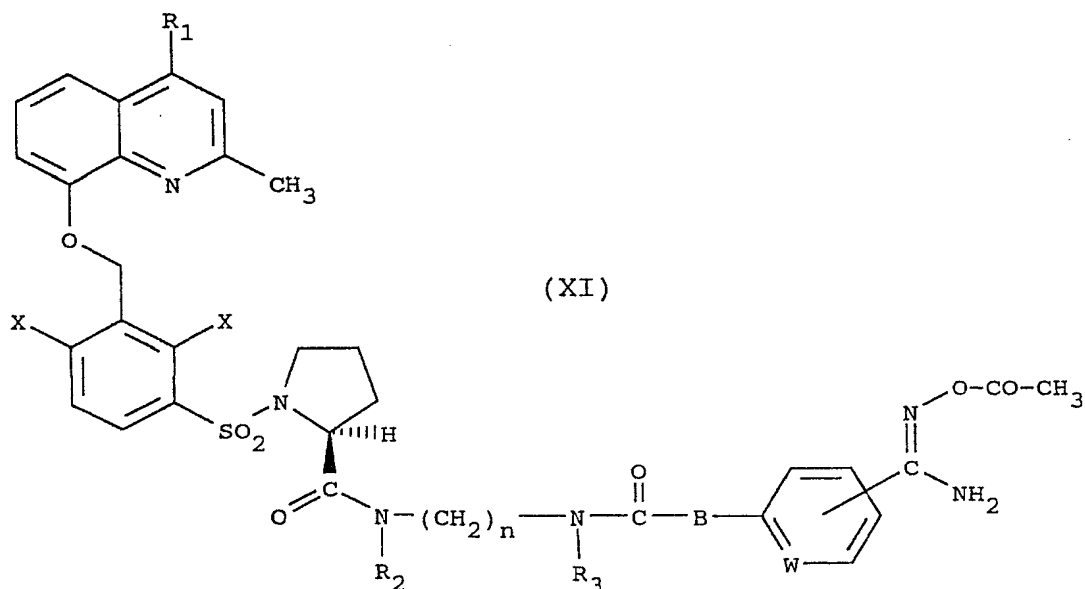


(X)

- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $n$  et  $B$  conservent la même signification que précédemment ;

(c) on fait réagir le composé de formule X, ainsi obtenu, avec un excès d'anhydride acétique, dans un solvant, tel que par exemple le dichlorométhane, à température ambiante pendant 1 à 15 heures, pour obtenir le composé de formule XI :

5

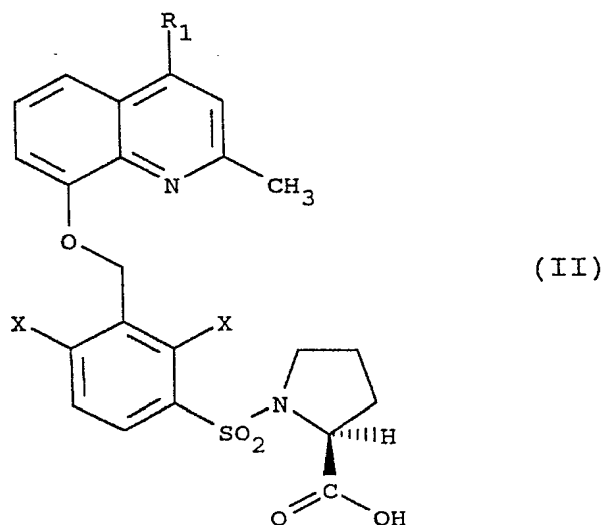


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, W, n et B conservent la même signification que ci-dessus ; et,

(d) on effectue une hydrogénation catalytique du composé de formule XI, ainsi obtenu, dans un solvant, comme par exemple le méthanol, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le catalyseur de Lindlar, à température ambiante, sous une pression d'hydrogène comprise entre  $10^5$  et  $5 \cdot 10^5$  Pa, pour obtenir le composé de formule I, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, W, n et B conservent la même signification que précédemment, A représente le groupe - $N(R_3)-CO-$ , et le groupe amidine conserve la position initiale du groupe cyano de l'acide de départ.

Selon une troisième variante dénommée C du procédé de préparation d'un composé selon l'invention, on préconise de  
( $\alpha$ ) faire réagir un acide de formule II :

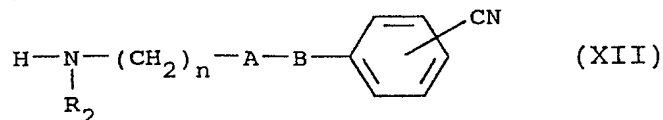
20



dans laquelle :

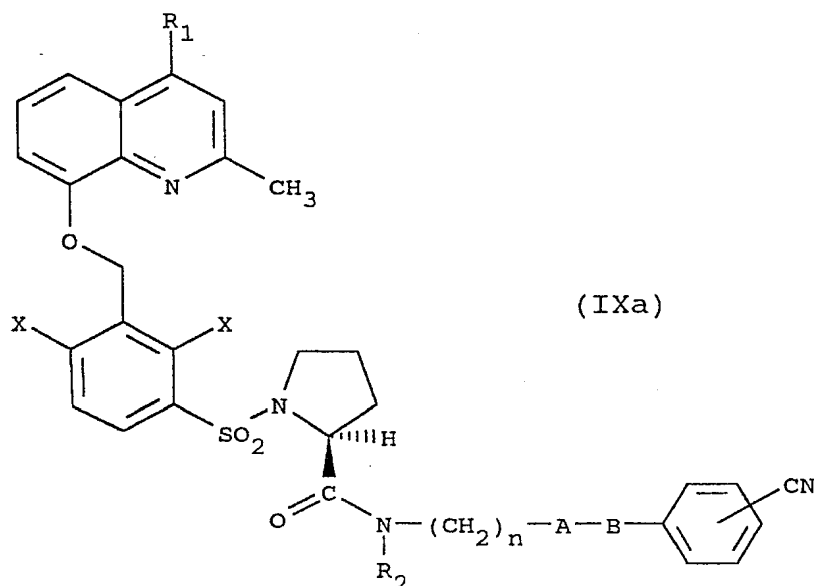
$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_3$  à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ou le groupe trifluorométhyle, et

- 5 X représente un halogène ou le groupe méthyle,  
avec une amine de formule XII :



dans laquelle

- A représente un groupe  $-N(R_3)-CO-$  ou un groupe  $-CO-N(R_3)-$ ,  
10 B représente une liaison simple,  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-O-$ ,  
 $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment H ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_3$ ,  
n représente 2, 3, 4 ou 5, et  
W représente CH ou un atome d'azote,  
dans des conditions analogues à celles décrites précédemment à l'étape (1) du  
15 procédé général, pour obtenir un composé de formule IXa :



dans laquelle A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, W et n conservent la même signification que dans les produits de départ ; et,

- (β) effectuer les étapes analogues à celles décrites précédemment dans la variante B pour obtenir le composé de formule I à partir du composé de formule IXa par transformation du groupe cyano en groupe amidine.

Si nécessaire, le composé de formule I, normalement obtenu sous forme de base libre selon les modes opératoires ci-dessus, peut être transformé en l'un de ses sels avec un acide par action dudit acide généralement en excès et en solution dans un solvant.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent et des résultats d'essais pharmacologiques obtenus avec des composés selon l'invention.

Bien entendu l'ensemble de ces éléments n'est pas limitatif mais est donné à titre d'illustration.

Dans le cas de composés présentant dans leur structure un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière ou la mention (R,S) signifie qu'il s'agit de composés racémiques ; dans le cas de composés présentant une chiralité, celle-ci est indiquée à la suite immédiate de l'indexation du substituant porté par ledit carbone asymétrique : on utilise alors les signes (R) ou (S), conformément aux règles de Cahn, Ingold et Prelog. La nomenclature utilisée dans les exemples est celle préconisée par les Chemical Abstracts : ainsi certains

dérivés de la L-proline peuvent devenir, après réaction de la fonction acide avec une amine, des dérivés de la 2(S)-pyrrolidinecarboxamide.

Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux composés intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention.

Les points de fusion (F) indiqués ci-après sont en général mesurés à l'aide d'un banc Koffler et ne sont pas corrigés, il s'agit alors de points de fusion instantanée.

Les caractéristiques spectrales des signaux de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont données pour le proton ( $^1\text{H}$ ) ou pour l'isotope 13 du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) : on indique le déplacement chimique par rapport au signal du tétraméthylsilane et, entre parenthèses, la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, sl pour signal large) et le nombre de protons concernés par le signal. A titre indicatif, les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés à 300 MHz.

#### **Exemple 1**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]éthyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide.**

On prépare une solution de 0,15 g ( $7,25 \cdot 10^{-4}$  mole) du chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque dans 10 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute 0,15 g ( $7,98 \cdot 10^{-4}$  mole) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI) et 0,11 g ( $7,25 \cdot 10^{-4}$  mole) de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT). On agite le mélange résultant pendant 30 minutes à température ambiante (environ 20°C) puis on ajoute goutte-à-goutte une solution de 0,4 g ( $7,25 \cdot 10^{-4}$  mole) de 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-amino-éthyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide, dans 10 ml de DMF. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée. On ajoute ensuite doucement une solution de soude 1N jusqu'à pH 8 puis on extrait le mélange avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé  $\text{NH}_2$  (LICHROPREP®  $\text{NH}_2$ ) avec pour éluant le mélange dichlorométhane/méthanol

(95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,2 g du produit attendu (rendement = 40 %). Le produit est utilisé directement pour obtenir le sel.

#### Exemple 2

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
5 N-[2-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]éthyl]-2(S)-pyrrolidine-  
carboxamide, dichlorhydrate

On dissout 0,2 g ( $0,287 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 1 dans 2 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. La solution obtenue est lyophilisée. Le résidu de lyophilisation est repris en solution dans  
10 2 ml d'eau distillée et lyophilisé à nouveau. On obtient ainsi 220 mg du composé attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement quantitatif).

F = 198°C

$[\alpha]^{27}_D = -38^\circ$  (c = 0,31 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### Exemple 3

15 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[2-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phénoxy]-1-oxoéthyl]amino]éthyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)phénoxyacétique, on obtient le  
20 produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 31 %).

F = 156-160°C

$[\alpha]^{23}_D = -30^\circ$  (c = 0,25 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### Exemple 4

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
25 N-[2-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phénoxy]-1-oxoéthyl]amino]éthyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on obtient le produit attendu (rendement pratiquement quantitatif).

30 F = 184-188°C

$[\alpha]^{24}_D = -27^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### Exemple 5

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrro-  
35 lidinecarboxamide



En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du chlorhydrate de 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-aminopropyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, et en présence de N-méthylmorpholine, on obtient le produit attendu (rendement = 48 %).

5 F = 178-180°C

$[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$  (c = 0,32 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 6**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

10 On prépare une solution de 1,3 g ( $1,82 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 5 dans 20 ml d'acétate d'éthyle et 6 ml d'éthanol. On ajoute 1,4 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Les cristaux formés sont filtrés et lavés à l'éther éthylique, puis remis en solution dans 25 ml d'eau distillée. La solution obtenue est lyophilisée et on obtient ainsi 1,25 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 87,4 %).

F = 200-202°C

$[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

20 **Exemple 7**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phényl]-1-oxoéthyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ du chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)phénylacétique, on obtient le produit attendu (rendement = 39 %).

F = 184-188°C

$[\alpha]_D^{24} = -30^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 8**

30 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phényl]-1-oxoéthyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

35 On prépare une solution de 120 mg ( $0,165 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 7, dans 5 ml d'éthanol et on ajoute 1 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Après 30 minutes

d'agitation du mélange à température ambiante, on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. Le résidu est repris en solution dans 10 ml d'eau. Après filtration, la solution est lyophilisée. On obtient ainsi 130 mg du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

5 F = 186-190°C

$[\alpha]^{24}_D = -25^\circ$  (c = 0,30 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 9**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phénoxy]-1-oxoéthyl]amino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide**

10

En opérant de façon analogue à l'exemple 7, au départ du chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)phénoxyacétique, on obtient le produit attendu (rendement = 35 %).

F = 124-128°C

15

$[\alpha]^{24}_D = -21^\circ$  (c = 0,32 ; CHCl<sub>3</sub>)

**Exemple 10**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[2-[4-(aminoiminométhyl)phénoxy]-1-oxoéthyl]amino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

20

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on obtient le produit attendu (rendement = 96 %).

F = 168-172°C

$[\alpha]^{25}_D = -20^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION I**

25

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[(3-cyanophényl)carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

30

En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ d'acide 3-cyanobenzoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc, après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v) (rendement = 75 %).

F = 102-106°C

$[\alpha]^{24}_D = -40^\circ$  (c = 0,33 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION II**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[3-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

5 On prépare une solution de 1,1 g ( $1,58 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation I dans 30 ml de diméthylsulfoxyde et on ajoute 0,55 g ( $7,9 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, puis 0,8 g ( $7,9 \cdot 10^{-3}$  mole) de triéthylamine. Après deux heures d'agitation à température ambiante, on ajoute à nouveau les mêmes quantités de ces deux réactifs et on poursuit  
10 l'agitation pendant 4 heures. On ajoute ensuite 200 ml d'eau. Le précipité obtenu est séparé par filtration, repris en solution dans du dichlorométhane. La solution organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 1,13 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 98 %).

15 F = 108-110°C  
[ $\alpha$ ] $^{24}_D$  = - 30° (c = 0,38 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION III**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[3-[(amino)(acétoxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-  
20 pyrrolidinecarboxamide

On ajoute 0,03 g ( $0,28 \cdot 10^{-3}$  mole) d'anhydride acétique à une solution de 0,2 g ( $0,27 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation II dans 10 ml de dichlorométhane anhydre et on agite le mélange réactionnel pendant 15 heures. On ajoute environ 50 ml de dichlorométhane au mélange, on  
25 lave cette phase organique à l'eau, puis on sèche sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite on obtient 0,20 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 95 %).

F = 100-104°C  
[ $\alpha$ ] $^{24}_D$  = - 20° (c = 0,29 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 11**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[3-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrroli-  
dinecarboxamide

35 On prépare une solution de 0,2 g ( $0,26 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation III dans 5 ml de méthanol et on ajoute 10 mg de

catalyseur de Lindlar (à 5 % de palladium). Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène à pression atmosphérique, à température ambiante, pendant 3 heures. Après élimination du catalyseur par filtration, la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé  $\text{NH}_2$  (LICHROPREP®  $\text{NH}_2$ ), avec pour éluant par le mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,11 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 55 %).

F = 116-120°C

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -36^\circ$  (c = 0,35 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### 10 Exemple 12

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[3-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 11, on obtient le produit attendu (rendement = 98 %).

F = 192-194°C

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -31^\circ$  (c = 0,3 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### PREPARATION IV

**Acide N-éthyl-N-(3-amino-propyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 3,42 g (0,017 mole) d'acide N-éthyl-N-(2-cyanoéthyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester dans 70 ml d'éthanol et on ajoute 0,5 g de nickel de Raney. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène à pression atmosphérique, à température ambiante, pendant 6 heures. On sépare le catalyseur par filtration puis on concentre le filtrat sous pression réduite. L'huile résiduelle est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice greffé  $\text{NH}_2$  avec pour éluant le mélange toluène/isopropanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 1,72 g du produit attendu sous forme d'huile incolore (rendement = 50 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )

1,09 (t,3H) ; 1,28 (d,2H) ; 1,46 (s,9H) ; 1,64 (m,2H) ; 2,67 (t,2H) ; 3,25 (m,4H).

#### PREPARATION V

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(éthyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

On prépare une solution de 3,85 g ( $7,55 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,59 g ( $8,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de EDCI, 1,13 g ( $8,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de HOAT, puis 1,68 g ( $8,3 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide N-éthyl-N-(3-aminopropyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v). On obtient ainsi 5 g du produit attendu sous forme d'un solide amorphe jaune clair (rendement = 95 %).

F = 80°C

$[\alpha]^{25}_D = -34^\circ$  (c = 0,47 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION VI**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-(éthylamino)propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

On ajoute 3 ml d'acide trifluoroacétique et 0,408 g ( $3,78 \cdot 10^{-3}$  mole) d'anisole à une solution, préalablement refroidie à 0°C, de 2,62 g ( $3,78 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation V dans 8 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis 20 heures à température ambiante. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est additionné d'eau et la phase aqueuse est amenée à pH basique à l'aide d'une solution de NaOH 1N. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 2,14 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 95 %).

F = 70°C

$[\alpha]^{25}_D = -44^\circ$  (c = 0,38 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **Exemple 13**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[éthyl]-[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

On prépare une solution de 0,2 g ( $0,337 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation VI dans 10 ml de dichlorométhane, et on ajoute à la solution 0,07 g ( $0,337 \cdot 10^{-3}$  mole) du chlorhydrate du chlorure de l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque et 0,027 g ( $0,27 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-méthyl-

morpholine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris en solution dans l'eau et la solution est amenée à pH légèrement alcalin à l'aide de NaOH 1N. On extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice greffé  $\text{NH}_2$  avec pour éluant le mélange dichlorométhane-méthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,12 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc-crème (rendement = 48 %).

F = 160°C

#### 10 **Exemple 14**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[éthyl]-[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu (rendement = 80 %).

F = 193°C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -27^\circ$  (c = 0,37 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### **PREPARATION VII**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(méthyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ d'acide N-méthyl-N-(3-amino-propyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester, on obtient le produit (rendement = 73 %).

25 F = 80°C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -40^\circ$  (c = 0,42 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### **PREPARATION VIII**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-(méthylamino)propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

30 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation VII, on obtient le produit attendu (rendement = 92 %).

F = 85°C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -37^\circ$  (c = 0,39 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Exemple 15**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[méthyl]-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 5                    En opérant de façon analogue à l'exemple 13, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, on obtient le produit attendu (rendement = 51 %).

F = 158°C

$[\alpha]^{25}_D = -29^\circ$  (c = 0,55 ; CH<sub>3</sub>OH)

10    **Exemple 16**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[méthyl]-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 15                    En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 15, on obtient le produit attendu (rendement = 76 %).

F = 196°C

$[\alpha]^{25}_D = -29^\circ$  (c = 0,36 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION IX**

- 20    1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanophényl)carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 25                    En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ d'acide 4-cyanobenzoïque, et du chlorhydrate de 1-[[3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-amino-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, et après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v), on obtient le produit attendu (rendement = 75 %).

F = 78-80°C

$[\alpha]^{24}_D = -39^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION X**

- 30    1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(amino)(hydroxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 35                    En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation IX, on obtient le produit attendu (rendement = 70 %).

F = 120-124°C

$[\alpha]^{24}_D = -35^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **PREPARATION XI**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-  
5 [[4-[(amino)(acétoxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du composé obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu (rendement = 72 %).

10 F = 122-126°C

$[\alpha]^{24}_D = -36^\circ$  (c = 0,27 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **Exemple 17**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-  
15 [[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-  
carboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ du composé obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu (rendement = 76 %).

F = 118-120°C

20  $[\alpha]^{24}_D = -38^\circ$  (c = 0,35 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **Exemple 18**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-  
[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxa-mide, dichlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 17, on obtient le produit attendu (rendement = 97 %).

F = 186-188°C

$[\alpha]^{23}_D = -37^\circ$  (c = 0,3 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **Exemple 19**

30 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[4-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]butyl]-2(S)-pyrrolidine-  
carboxamide, dichlorhydrate

35 On prépare une solution de 0,34 g (1,69.10<sup>-3</sup> mole) de chlorhydrate de l'acide 4-(aminoiminométhyl)benzoïque dans 5 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute 0,46 g (1,69.10<sup>-3</sup> mole) de EDCI et 0,32 g (1,69.10<sup>-3</sup> mole)



de HOAT. On agite le mélange pendant 30 minutes à température ambiante. La solution obtenue est ensuite ajoutée goutte-à-goutte à une solution de 1 g ( $1,53 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[4-aminobutyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide (sous forme de dichlorhydrate) dans 5 ml de DMF et 0,46 g ( $4,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée. On ajoute lentement une solution de NaOH 1N de façon à amener le pH à 8 et on extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie une première fois sur gel de silice greffé  $\text{NH}_2$  en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v), une seconde fois sur gel de silice greffé C18 (type RP18) avec pour éluant le mélange dichlorométhane/HCl gaz 0,2 N dans méthanol (98/2 ; v/v). Après élimination des solvants sous pression réduite, le produit est mis en solution dans 5 ml d'eau distillée et la solution est lyophilisée. On obtient ainsi 150mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 13 %).

F = 196-200°C

$[\alpha]_D^{26} = -20^\circ$  (c = 0,285 ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

## 20 PREPARATION XII

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[5-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]pentyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ de l'acide (5-aminopentyl)-carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester, on obtient le produit attendu (rendement = 43 %).

F = 78-82°C

## PREPARATION XIII

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(5-aminopentyl)-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

On ajoute 2,9 g ( $4,2 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XII à 25 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et on agite le mélange à 50°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 15°C, lavé avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite puis reprise avec 50 ml d'eau distillée. La solution est filtrée

puis lyophilisée. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 162-166°C

$[\alpha]^{24}_D = -29^\circ$  (c = 0,31 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### 5 Exemple 20

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[5-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]pentyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XIII, on obtient le produit attendu (rendement = 30 %).

F = 150-152°C

$[\alpha]^{24}_D = -14^\circ$  (c = 0,32 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### Exemple 21

15 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[5-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]pentyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 20, on obtient le produit attendu (rendement = 97 %).

20 F = 182-185°C

$[\alpha]^{25}_D = -15^\circ$  (c = 0,31 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### PREPARATION XIV

Acide N-(méthyl)-N-[[3-[(4-cyanophényl)carbonylamino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

25 On prépare une solution de 1,23 g ( $6,53 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide N-méthyl-N-[3-aminopropyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester dans 10 ml de dichlorométhane et 5 ml de pyridine et on ajoute 1,08 g ( $6,53 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de l'acide 4-cyanobenzoïque. Après 20 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute du dichlorométhane et on lave cette phase  
30 organique à l'eau, puis à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis à nouveau à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée sous pression réduite. le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange toluène/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On obtient ainsi 1 g du produit attendu sous forme d'un  
35 solide blanc crème (rendement = 48 %).

F < 50°C

### **PREPARATION XV**

#### **4-cyano-N-[3-(méthylamino)propyl]benzamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune clair (rendement = 89 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO)

1,70 (q,2H) ; 2,34 (s,3H) ; 2,61 (t,3H) ; 3,3 (m;3H) ; 7,97 (s,4H) ; 8,83 (sl,1H).

### **PREPARATION XVI**

#### **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[(4-cyanophényl)carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide**

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ du composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu (rendement = 40 %).

F = 100°C

[α]<sup>19</sup><sub>D</sub> = - 30° (c = 0,32 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **PREPARATION XVII**

#### **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[[4-[amino-(hydroxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu à la préparation XVI, on obtient le produit attendu (rendement = 95 %).

F = 65-70°C

[α]<sup>18</sup><sub>D</sub> = + 18° (c = 0,25 ; CH<sub>3</sub>OH)

### **PREPARATION XVIII**

#### **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[[4-[amino-(acétoxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du composé obtenu à la préparation XVII, on obtient le produit attendu (rendement = 87 %).

F = 70°C

$[\alpha]^{19}_D = -4,3^\circ$  ( $c = 0,32$  ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Exemple 22**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-  
2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ du composé obtenu à la préparation XVIII, on obtient le produit attendu (rendement = 73 %).

$F = 133^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{19}_D = -40^\circ$  ( $c = 0,33$  ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Exemple 23**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-  
2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

On prépare une solution de 0,15 g ( $0,20 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 22 dans 5 ml de méthanol anhydre et on ajoute 1 ml d'éther éthylique saturé par du chlorure d'hydrogène. On agite 10 minutes puis on ajoute 20 ml d'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'éther et redissous dans 5 ml d'eau distillée. Après lyophilisation de la solution, on obtient 0,15 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc jaune (rendement = 91 %).

$F = 211^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{19}_D = -8^\circ$  ( $c = 0,32$  ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**PREPARATION XIX**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ d'acide N-méthyl-N-[3-(méthylamino)propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester, on obtient le produit attendu (rendement = 78 %).

$F = 50^\circ\text{C}$

$[\alpha]^{21}_D = -17^\circ$  ( $c = 0,38$  ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**PREPARATION XX**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-(méthylamino)propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon la préparation XIX, on obtient le produit attendu (rendement = 99 %).

F = 150°C

5  $[\alpha]^{21}_D = -26^\circ$  (c = 0,33 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XXI**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)[(4-cyanophényl)carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

10 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ du composé obtenu selon la préparation XX et d'acide 4-cyanobenzoïque, on obtient le produit attendu (rendement = 90 %).

F = 60°C

$[\alpha]^{21}_D = +6^\circ$  (c = 0,72 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XXII**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)[[4-[amino-(hydroxyimino)méthyl]phényl]-carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

20 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu à la préparation XXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un produit huileux (rendement = 77 %).

$n^{23}_D = 1,571$

$[\alpha]^{21}_D = -18^\circ$  (c = 0,55 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XXIII**

25 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)[[4-[amino-(acétoxyimino)méthyl]phényl]-carbonyl]amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

30 En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du composé obtenu à la préparation XXII, on obtient le produit attendu (rendement = 60 %).

F = 70°C

$[\alpha]^{21}_D = -12^\circ$  (c = 0,45 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 24**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonyl]amino]-  
propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ du composé obtenu à la préparation XXIII, on obtient le produit attendu (rendement = 72 %).

F = 170°C

$[\alpha]^{21}_D = -16,2^\circ$  (c = 0,69 ; CH<sub>3</sub>OH)

10 **Exemple 25**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[méthyl]-N-[3-[(méthyl)[[4-(aminoiminométhyl)-phényl]carbonyl]amino]-  
propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu à l'exemple 22, on obtient le produit attendu (rendement = 86 %).

F = 175°C

$[\alpha]^{21}_D = -2,4^\circ$  (c = 0,38 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION XXIV**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
20 N-[3-[(5-cyanopyridin-2-yl)carbonylamino]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

On prépare une suspension de 1,90 g ( $10,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate de l'acide 5-cyanopicolinique dans 50 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,10 ml ( $34 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-méthylmorpholine. Après 30 mn sous agitation, on ajoute 1,68 g ( $12,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de HOAT, puis 2,37 g ( $12,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de EDCI. On agite 1 heure à température ambiante puis on ajoute goutte-à-goutte 6,65 g ( $10,3 \cdot 10^{-3}$  mole) du chlorhydrate de 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-aminopropyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, et 2,55 ml ( $72 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-méthylmorpholine en solution dans 30 ml de dichlorométhane. Après une nuit sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 100 ml d'eau puis extrait 2 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu (3,16 g) est purifié par chromatographie sur gel

de silice avec pour éluant l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 2,18 g du produit attendu sous forme de cristaux jaune clair (rendement = 30,4 %).

F = 91 - 93°C

$[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$  (c = 0,99 ; CH<sub>3</sub>OH)

5 **PREPARATION XXV**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[5-(amino)(hydroxyimino)méthyl]pyridin-2-yl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

10 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 72 %).

F = 134 - 136°C

$[\alpha]_D^{21} = -32^\circ$  (c = 1,00 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION XXVI**

15 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[5-(amino)(acétoxyimino)méthyl]pyridin-2-yl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

20 En opérant de façon analogue à la préparation III au départ du composé obtenu selon la préparation XXV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs crème (rendement = 92 %).

F = 116-118°C

$[\alpha]_D^{22} = -13^\circ$  (c = 1,05 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 26**

25 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[5-(aminoiminométhyl)pyridin-2-yl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 65 %).

30 F = 145-147°C

$[\alpha]_D^{22} = -36^\circ$  (c = 1,03 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 27**

35 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[5-(aminoiminométhyl)pyridin-2-yl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, di(méthanesulfonate)**

On prépare une solution de 0,64 g ( $0,9 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 26 dans 12,5 ml de méthanol et on ajoute 86,3 mg d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante puis versé sur 700 ml d'éther éthylique sous agitation. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'éther, puis repris en solution dans 60 ml d'eau. La solution obtenue est filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 0,675 g du produit attendu sous forme de flocons blancs (rendement = 92 %).

F = 160°C (décomposition)

$[\alpha]^{21}_D = -21^\circ$  (c = 1,03 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### 10 **PREPARATION XXVII**

**acide 3-[[1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]propanoïque, méthyl ester**

On prépare un mélange de 6,85 g ( $13,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline, 2,01 g ( $14,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de HOAT et 2,83 g ( $14,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de EDCI dans 50 ml de diméthylformamide. Après 15 mn sous agitation à température ambiante, ce mélange est ajouté goutte-à-goutte à une solution de 2,06 g de 4-aminobutyrate de méthyle (sous forme de chlorhydrate) dans 35 ml de diméthylformamide et 1,48 ml ( $13,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-méthylmorpholine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante puis on ajoute 500 ml de dichlorométhane puis 300 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est à nouveau lavée 2 fois avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (3/7 ; v/v). On obtient ainsi 5,3 g du produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 64,5 %).

F = 64 - 67°C

$[\alpha]^{24}_D = -40,4^\circ$  (c = 1,10 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### **PREPARATION XXVIII**

**acide 3-[[1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino]propanoïque, chlorhydrate**

On chauffe à 90-100°C pendant 1 heure un mélange de 5,07 g du composé obtenu selon la préparation XXVII avec 9,1 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium dans l'eau. Après refroidissement, on ajoute 30 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle, puis



acidifiée jusqu'à pH 1 avec une solution 1N d'acide chlorhydrique. Le produit insoluble est repris en solution dans du dichlorométhane et la phase organique est lavée avec un peu d'eau, séchée sur sulfate de sodium, et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 2,8 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 53 %).

F = 146 - 148°C

$[\alpha]^{24}_D = -21,2^\circ$  (c = 1,00 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### Exemple 28

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthylaminocarbonyl]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide

On prépare une solution de 2 g ( $1,58 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'acide obtenu selon la préparation XXVIII dans 20 ml de diméthylformamide, et on ajoute 0,364 g ( $1,89 \cdot 10^{-3}$  mole) de EDCI et 0,723 g ( $1,89 \cdot 10^{-3}$  mole) de HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluroniumhexafluorophosphate]. Après 30 mn sous agitation, on ajoute 0,52 ml ( $4,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-méthylmorpholine, puis 0,352 g ( $1,58 \cdot 10^{-3}$  mole) de dichlorhydrate de 4-(aminoiminométhyl)phénylméthanamine. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 16 heures sous agitation à température ambiante puis on ajoute 150 ml d'éther éthylique. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis par 10 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium, puis à nouveau par de l'eau et séché dans un dessiccateur. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé NH<sub>2</sub> avec pour éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,21 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 18 %).

F = 112 - 114°C

$[\alpha]^{23}_D = -24^\circ$  (c = 0,64 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### Exemple 29

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthylaminocarbonyl]propyl]-2(S)-  
pyrrolidinecarboxamide, chlorhydrate

On prépare une solution de 0,169 g ( $0,23 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 28, dans 8 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,23 ml d'une solution à 1 mole/l de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Après une heure sous agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous

pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther éthylique et filtré. Le solide obtenu est lavé avec de l'éther puis redissous dans 20 ml d'eau. La solution obtenue est filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 0,16 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 90 %).

5 F = 178 - 180°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -3,5^{\circ}$  (c = 0,96 ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

#### Exemple 30

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]aminocarbonyl]propyl]-2(S)-pyrro-  
10 lidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 28, au départ de l'acide obtenu selon la préparation XXVIII et de 4-(aminoiminométhyl)aniline, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 10 %).

F = 140-141°C

#### 15 Exemple 31

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-  
N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]aminocarbonyl]propyl]-2(S)-pyrro-  
lidinecarboxamide, chlorhydrate

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 29, au départ du composé obtenu selon l'exemple 30, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 90 %).

F = 192-193°C

#### PREPARATION XXIX

4-[(2-méthoxyphényl)imino]-1,1,1-trifluoro-2-pentanone

25 On prépare un mélange de 28,4 g (0,23 mole) de 2-méthoxyaniline et de 43,2 g (0,28 mole) de 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione, que l'on porte à 100-105°C pendant 1 h sous agitation. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris en solution dans l'éther éthylique, la solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 59,1 g  
30 du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 99 %).

F = 40°C

#### PREPARATION XXX

8-méthoxy-2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinoléine

35 On mélange 10 g (38.10<sup>-3</sup> mole) du composé obtenu selon la préparation XXIX avec 50 g d'acide polyphosphorique et on chauffe à 165°C

sous agitation pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait par de l'éther éthylique et la phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium, par une solution diluée d'acide chlorhydrique puis à l'eau. Après séchage de la phase organique et concentration sous pression réduite, on obtient 5,2 g du produit attendu sous forme d'un solide crème (rendement = 56 %).

F = 112-113°C

### **PREPARATION XXXI**

#### **8-hydroxy-2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinoléine**

On refroidit à - 60°C une solution de 6,15 g ( $25,5 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XXX dans 200 ml de dichlorométhane et on ajoute goutte-à-goutte sous agitation, 130 ml d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et on agite ainsi pendant 12 heures. On refroidit le mélange à - 60°C et on ajoute doucement 140 ml de méthanol. On laisse ensuite revenir à température ambiante et on agite ainsi pendant 2 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium puis par de l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 5,60 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 96 %).

F = 60-61°C

### **PREPARATION XXXII**

#### **N-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester**

On prépare une solution de 1,08 g ( $4,8 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XXXI dans 20 ml de diméthylformamide et on ajoute 0,156 g ( $5,2 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydruure de sodium en suspension à 80 % dans l'huile. Après une heure sous agitation à température ambiante, on ajoute 2,05 g ( $4,8 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester méthylique de la N-[(3-bromométhyl-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-L-proline, en solution dans 25 ml de diméthylformamide. On agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à température ambiante puis on ajoute doucement 250 ml d'eau. Le mélange est extrait par de l'éther éthylique plusieurs fois et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par

chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 ; v/v). On obtient ainsi 1,23 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 45 %).

F = 164-165°C

5  $[\alpha]_D^{21} = -16^\circ$  (c = 1,00 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### **PREPARATION XXXIII**

**N-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-L-proline**

10 On prépare une solution de 1,08 g ( $1,9 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester obtenu selon la préparation XXXII dans 10 ml de méthanol et 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et on porte le mélange sous agitation à 90-100°C pendant 2 heures, puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, on ajoute de l'éther éthylique et on acidifie avec une solution diluée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2,5. Après  
15 décantation et extraction de la phase aqueuse avec de l'éther éthylique, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées puis concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (90/10 ; v/v), on obtient 0,95 g du produit attendu sous forme d'une poudre crème (rendement = 90 %)

20 F = 215°C

$[\alpha]_D^{25} = -2,3^\circ$  (c = 0,78 ; DMSO)

#### **PREPARATION XXXIV**

**Acide [3-[(4-cyanobenzoyl)amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

25 On prépare une solution de 10 g ( $57 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide (3-amino-propyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester (ou N-Boc-1,3-propanediamine) dans 75 ml de dichlorométhane et on ajoute 15,9 ml ( $114 \cdot 10^{-3}$  mole) de triéthylamine. On refroidit le mélange avec un bain de glace et ajoute progressivement 10,38 g ( $60 \cdot 10^{-3}$  mole) du chlorure de l'acide 4-cyano-  
30 benzoïque. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante, le maintient sous agitation pendant 10 heures, puis le verse sur 150 ml d'eau. On extrait avec du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis avec de l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 16,4 g du  
35 produit attendu sous forme de cristaux ocre (rendement = 94 %).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,37 (s,9H) ; 1,63 (m,2H) ; 2,97 (m,2H) ; 3,26 (m,2H) ; 6,84 (t,1H) ; 7,97 (s,4H) ; 8,70 (t,1H).

#### PREPARATION XXXV

##### **Chlorhydrate de N-(3-aminopropyl)-4-cyanobenzamide**

5 On dissout 16,4 g ( $54 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation III dans 150 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 104 ml d'une solution de chlorure d'hydrogène à 2,6 mole/l dans l'acétate d'éthyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut, ainsi obtenu, est lavé avec de l'éther éthylique  
10 et séché sous vide à 40°C. On obtient ainsi 12,15 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc-cassé (rendement = 94 %).

F = 176-180°C

#### PREPARATION XXXVI

1-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-  
15 phényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanophényl)carboxylamino]propyl]-2(S)-pyrro-  
lidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ des composés obtenus selon la préparation XXXIII et XXXV et en présence de N-méthylmorpholine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs  
20 (rendement = 53 %).

F = 92-94°C

$[\alpha]_D^{24} = -30^\circ$  (c = 1,01 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### PREPARATION XXXVII

1-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-  
25 phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]phényl]carbonyl-  
amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXVI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 16 %).

30 F = 192-194°C

$[\alpha]_D^{22} = -11^\circ$  (c = 1,00 ; DMSO)

#### PREPARATION XXXVIII

1-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-  
phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(acétoxyimino)méthyl]phényl]carbonyl-  
35 amino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ des composés obtenus selon la préparation XXXVII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 96 %).

F = 170-172°C

5  $[\alpha]_D^{24} = -13^\circ$  (c = 0,49 ; DMSO)

**Exemple 32**

**1-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ des composés obtenus selon la préparation XXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 70 %).

F = 142-144°C

$[\alpha]_D^{24} = -35^\circ$  (c = 0,95 ; CH<sub>3</sub>OH)

15 **Exemple 33**

**1-[[3-[[2-méthyl-4-(trifluorométhyl)quinolin-8-yl]oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, méthanesulfonate**

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 27, au départ du composé obtenu selon l'exemple 32, on obtient après lyophilisation le produit attendu sous forme de flocons jaune pâle (rendement = 97 %).

F = 150-154°C

$[\alpha]_D^{21} = -33,5^\circ$  (c = 0,98 ; CH<sub>3</sub>OH)

**PREPARATION XXXIX**

25 **Acide 2,6-diméthyl-3-(chlorosulfonyl)benzoïque**

On ajoute lentement 4 ml d'acide chlorosulfonique à 1 g (0,067 mole) d'acide 2,6-diméthylbenzoïque et on agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à 55°C. Après refroidissement, le mélange est versé sur 100 ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau froide puis séché dans un

30 dessiccateur sous vide. On obtient ainsi 1,22 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 73 %).

F = 146°C

**PREPARATION XL**

**Acide 2,6-diméthyl-3-[[2(S)-(méthoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl]benzoïque**

35

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ du chlorure d'acide obtenu selon la préparation XXXIX et d'ester méthylique de la L-proline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide crème (rendement = 32 %).

5 F = 110°C

$[\alpha]_D^{29} = -30,5^\circ$  (c = 0,60 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLI**

**N-[(2,4-diméthyl-3-(chlorocarbonyl)phényl)sulfonyl]-L-proline, méthyl ester**

10 On prépare une suspension de 0,77 g ( $2,26 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide obtenu selon la préparation XL dans 25 ml de toluène et on ajoute 0,30 g ( $2,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 4 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu huileux cristallise au refroidissement. On obtient ainsi 0,80 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 98 %).

15 F = 92°C

$[\alpha]_D^{26} = -13^\circ$  (c = 0,33 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### **PREPARATION XLII**

**N-[(2,4-diméthyl-3-(hydroxyméthyl)phényl)sulfonyl]-L-proline, méthyl ester**

20 On prépare une solution de 0,83 g ( $2,31 \cdot 10^{-3}$  mole) du chlorure d'acide obtenu selon la préparation XLI dans 30 ml de diglyme et on ajoute, à 80°C, 0,1 g de borohydrure de sodium par fractions. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 80°C puis refroidi. On ajoute de l'eau et on extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite.

25 Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 500 mg du produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 69 %).

$[\alpha]_D^{26} = -28,5^\circ$  (c = 0,66 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLIII**

30 **N-[[2,4-diméthyl-3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester**

On refroidit à 0°C une solution de 0,46 g ( $1,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'alcool obtenu selon la préparation XLII dans 7 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,356 g ( $3,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de triéthylamine puis 0,37 g ( $3,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de méthanesulfonyle. On agite le mélange pendant 3 heures à température

35

ambiante puis on le lave avec une solution de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,57 g d'une huile qui contient majoritairement le produit attendu et le dérivé chlorométhylé correspondant. Cette huile est utilisée  
5 directement pour l'étape suivante.

#### **PREPARATION XLIV**

**N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester**

On ajoute 45 mg ( $1,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydruure de sodium (en suspension  
10 à 80 % dans l'huile) à une solution de 0,23 g ( $1,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2,4-diméthyl-8-hydroxyquinoléine dans 5 ml de diméthylformamide. Après agitation pendant 30 minutes à température ambiante, on ajoute 550 mg du composé obtenu selon la préparation XLIII en solution dans 3 ml de diméthylformamide. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 100  
15 ml d'eau glacée et extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On obtient ainsi 367 mg du produit attendu sous forme d'un  
20 solide amorphe (rendement = 56 %).

F = 50°C

$[\alpha]_D^{26} = -15^\circ$  (c = 0,39 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLV**

**N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-**

25 **L-proline**

En opérant de façon analogue à la préparation XXXIII, au départ du composé obtenu selon la préparation XLIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 136°C

30  $[\alpha]_D^{26} = -67^\circ$  (c = 0,57 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLVI**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-N-[3-[(4-cyanophényl)carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**



En opérant de façon analogue à la préparation V, au départ des composés obtenus selon les préparations XLV et XXXV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 78 %).

F = 68°C

5  $[\alpha]_D^{23} = -28^\circ$  (c = 0,33 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLVII**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(hydroxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

10 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 130°C

$[\alpha]_D^{23} = -23^\circ$  (c = 0,40 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **PREPARATION XLVIII**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-[(amino)(acétoxyimino)méthyl]phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide**

20 En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 93 %).

F = 60°C

$[\alpha]_D^{23} = -24^\circ$  (c = 0,39 ; CH<sub>3</sub>OH)

#### **Exemple 34**

25 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidine-carboxamide**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).

F = 150°C

$[\alpha]_D^{23} = -35^\circ$  (c = 0,39 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 35**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-diméthylphényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

5 On prépare une solution de 0,56 g ( $0,83 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 34, dans 4 ml de méthanol et on ajoute 1 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Après agitation du mélange pendant 15 mn, on ajoute 50 ml d'éther éthylique. Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther, séché au dessiccateur puis dissous dans 10 ml  
10 d'eau. La solution obtenue est filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 0,58 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 94 %)

F = 195°C

$[\alpha]_D^{19} = -86^\circ$  (c = 0,47 ; CH<sub>3</sub>OH)

**Exemple 36**

15 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]carbonylamino]propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide, di(méthanesulfonate)**

On prépare une solution de 1,59 g ( $16,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide méthane-sulfonique dans 15 ml de méthanol et on ajoute doucement, sous agitation, une solution  
20 dans le méthanol de 5,87 g ( $8,25 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon l'exemple 5. On maintient le mélange sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante puis on verse la solution obtenue dans 600 ml d'éther éthylique. Le précipité blanc formé est filtré et lavé à l'éther sur le filtre, puis séché dans un dessiccateur sous vide et remis en solution dans 50 ml d'eau. La solution  
25 obtenue est filtrée puis lyophilisée. On obtient ainsi 6,6 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

F = 174-176°C

$[\alpha]_D^{24} = -29^\circ$  (c = 0,30 ; CH<sub>3</sub>OH)

L'activité des produits selon l'invention a été évaluée en fonction de  
30 leur aptitude à se lier aux récepteurs de la bradykinine. En effet, les kinines, dont le principal représentant est la bradykinine, forment un groupe de petits peptides qui contribuent de façon importante à la réponse inflammatoire et apparaissent de ce fait impliqués dans la pathophysiologie des maladies inflammatoires. De plus, la bradykinine est un des agents algésiants parmi les  
35 plus puissants connus. Les kinines activent deux types de récepteurs appelés

respectivement  $B_1$  et  $B_2$ . Le récepteur  $B_2$  appartient à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G-protéines. Nous décrivons dans la présente invention des composés se liant au récepteur  $B_2$  et bloquant de ce fait la fixation de la bradykinine.

5 Le test pharmacologique utilisé est le suivant : des segments d'iléon de cobayes mâles [de souche Dunkin-Hartley (Iffa Credo, l'Arbresle, France)] sont isolés et broyés dans le tampon TES suivant : TES 25mM, 1,10-phénanthroline 1mM (pH 6.8), bacitracine 140  $\mu$ g/ml, BSA 1g/l. Les membranes sont ensuite isolées par centrifugation (18000 tours par minute ; 20 min ; 4°C). Les études de liaison sont effectuées dans ce tampon TES en utilisant la [ $^3$ H]-bradykinine (120 pM), 50  $\mu$ g de protéine membranaire par essai (volume final 500  $\mu$ l) avec un temps d'équilibre de 90 min à 20°C. On détermine ensuite le taux (en pourcentage) d'inhibition de la fixation de [ $^3$ H]-bradykinine en présence de l'un des composés selon l'invention à tester à une  
10 15 concentration de  $10^{-6}$ M.

Les résultats obtenus (notés "activité") lors de ces essais sont consignés dans le tableau I ci-après en regard des exemples figurant dans la description. Dans ce tableau, Pos indique la position du groupe amidine sur le cycle aromatique (ou hétéroaromatique) par rapport au groupe B, et dans la  
20 colonne "Sel" Chl signifie que le composé est sous forme de sel avec l'acide chlorhydrique et Ms sous forme de sel avec l'acide méthanesulfonique.

Les composés de la présente invention, qui inhibent la liaison de la [ $^3$ H] bradykinine au récepteur  $B_2$  de cobaye (voir tableau I), se lient également au récepteur  $B_2$  humain cloné et transfecté de façon stable dans des cellules  
25 CHO (Chinese Hamster Ovary Cells). Ainsi dans ce test, certains composés inhibent à la concentration de 10  $\mu$ M d'au moins 95 % la fixation de la [ $^3$ H]-bradykinine au récepteur  $B_2$ .

Les composés de la présente invention peuvent être utiles dans le traitement des algies, et en particulier dans le traitement de nombreuses  
30 pathologies impliquant la bradykinine ou ses homologues. Parmi ces pathologies, on inclut les chocs septiques et hémorragiques, les réactions anaphylactiques, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les rhinites, l'asthme, les maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal (par ex. colites, rectites, maladie de Crohn), la pancréatite, certains carcinomes, l'angiooedème héréditaire, la migraine, l'encéphalomyélite, la méningite, les accidents vasculaires  
35

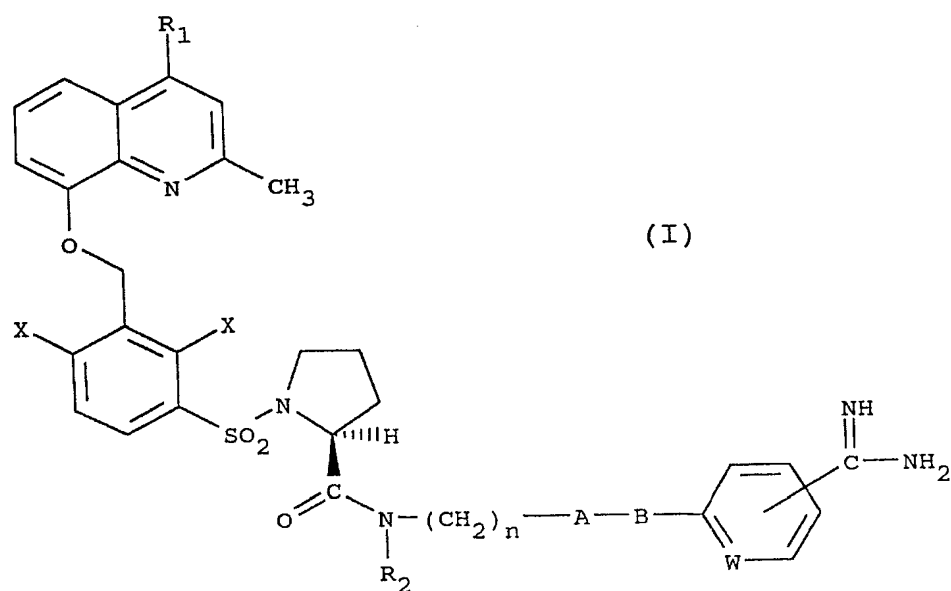
cérébraux (notamment ceux provoqués par un choc traumatique cérébral), certains désordres neurologiques, les états inflammatoires vasculaires (par exemple : athérosclérose et artérite des membres inférieurs), les états douloureux (par exemple les céphalgies, les douleurs dentaires, les douleurs menstruelles), les contractions utérines prématurées, la cystite et les brûlures. Les composés selon l'invention peuvent également être utiles pour la potentialisation d'agents antiviraux.

Les composés de la présente invention, qui peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de leurs sels d'addition non-toxiques, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, sont en général prescrits en thérapeutique humaine à des doses d'environ 1 à 1000 mg/jour, sous une forme administrable par voie orale, par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie transdermique, par le moyen d'aérosols ou par le moyen de suppositoires.

Ces composés sont également administrables par voie topique, par exemple sous forme de gel ou de pommade.

Les composés de la présente invention trouvent également leur utilité, en tant que réactifs pharmacologiques, notamment pour l'étude des interactions hormone-récepteur. L'utilisation en tant que réactif pharmacologique peut faire appel à un dérivé radiomarké de l'un des composés selon l'invention (par exemple avec du tritium [ $^3\text{H}$ ] ou du soufre [ $^{35}\text{S}$ ]), dans le but d'obtenir un radio-ligand destiné à des études conformationnelles du récepteur  $\text{B}_2$  de la bradykinine, ou des tests de fixation à ce type de récepteur, par exemple pour l'évaluation de nouveaux composés susceptibles de présenter une affinité pour le récepteur  $\text{B}_2$  de la bradykinine.

TABLEAU I



Ex	X	A	B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Pos	Sel	Acti- vité
1	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	2	CH	4	-	-
2	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	2	CH	4	Chl	92
3	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -O-	CH <sub>3</sub>	H	2	CH	4	-	-
4	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -O-	CH <sub>3</sub>	H	2	CH	4	Chl	95,5
5	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
6	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	99
7	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
8	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	97,5
9	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -O-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-

Ex	X	A	B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Pos	Sel	Acti- vité
10	Cl	-NH-CO-	-CH <sub>2</sub> -O-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	98,8
11	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	3	-	-
12	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	3	Chl	-
13	Cl	-N(Et)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
14	Cl	-N(Et)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	97
15	Cl	-N(Me)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
16	Cl	-N(Me)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	100
17	Cl	-NH-CO-	-	H	H	3	CH	4	-	-
18	Cl	-NH-CO-	-	H	H	3	CH	4	Chl	-
19	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	4	CH	4	Chl	98
20	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	5	CH	4	-	-
21	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5	CH	4	Chl	100
22	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH	4	-	-
23	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH	4	Chl	-
24	Cl	-N(Me)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH	4	-	-
25	Cl	-N(Me)-CO-	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH	4	Chl	-

Ex	X	A	B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Pos	Sel	Acti- vité
26	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	N	4	-	-
27	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	N	4	Ms	-
28	Cl	-CO-NH-	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4		-
29	Cl	-CO-NH-	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	-
30	Cl	-CO-NH-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4		-
31	Cl	-CO-NH-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	-
32	Cl	-NH-CO-	-	CF <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
33	Cl	-NH-CO-	-	CF <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Ms	-
34	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	-	-
35	CH <sub>3</sub>	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Chl	-
36	Cl	-NH-CO-	-	CH <sub>3</sub>	H	3	CH	4	Ms	-

Notes

Chl : sel avec l'acide chlorhydrique

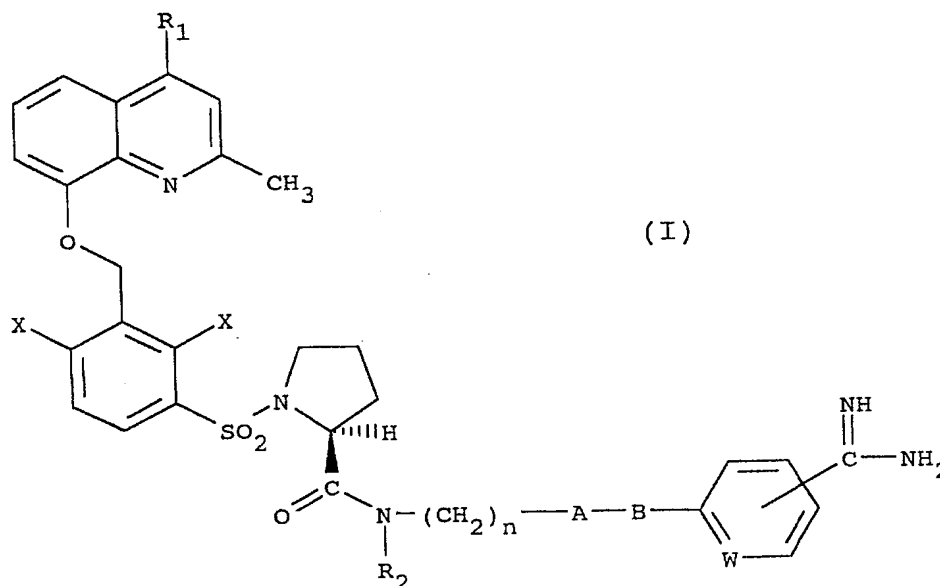
Ms : sel avec l'acide méthanesulfonique

Pos : position du groupe amidine par rapport à B [le groupe amidine de Ex 26 et Ex 27 est en position 5 sur le cycle pyridinyle (W =N)]

## REVENDICATIONS

- 5 1. Composé de N-(benzènesulfonyl)-L-proline, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule I :



10 dans laquelle :

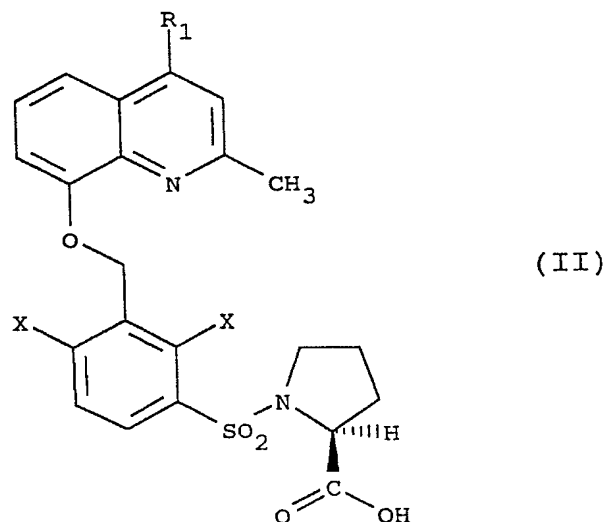
- X représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle,  
 A représente un groupe  $-N(R_3)-CO-$  ou  $-CO-N(R_3)-$ ,  
 B représente une liaison simple,  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-O-$ ,  
 $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou un  
 15 groupe trifluorométhyle,  
 $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un  
 groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,  
 W représente CH ou N,  
 n représente 2, 3, 4 ou 5 ; et,

20 (ii) leurs sels d'addition.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est Cl.  
 3. Procédé de préparation d'un composé de formule I, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :



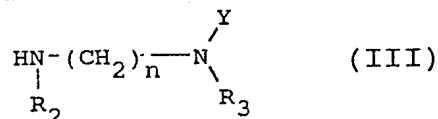
(1) faire réagir un acide de formule II :



dans laquelle :

5  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou un groupe trifluorométhyle, et

X représente un halogène ou un groupe méthyle,  
avec une amine de formule III :



10

dans laquelle

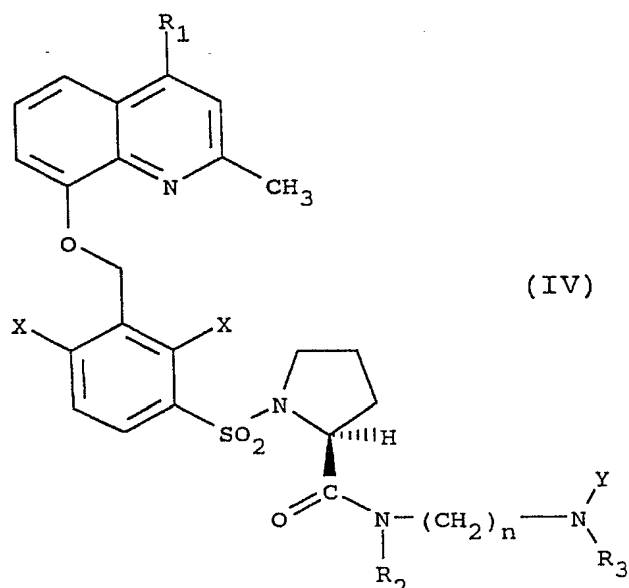
$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,

n représente 2, 3, 4 ou 5, et

Y représente un groupe amino-protecteur,

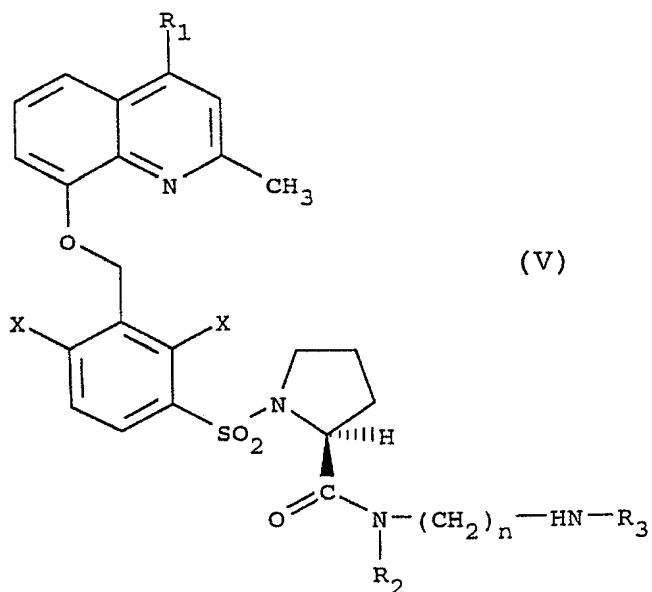
15 dans un solvant, en présence d'au moins un activateur couramment utilisé pour créer des liaisons de type peptidique, à une température proche de la température ambiante (comprise entre environ 0 et environ 40°C, et mieux, comprise entre 10 et 35°C), pendant 2 à 50 heures, pour obtenir un composé de formule IV:

20



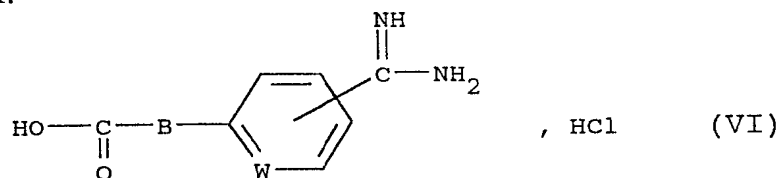
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y et n conservent la même signification que ci-dessus ;

- (2) déprotéger le composé de formule IV, ainsi obtenu, de façon à remplacer le  
 5 groupe protecteur Y par un atome d'hydrogène, dans un solvant, à température ambiante (15-25°C), pendant 5 à 30 heures, pour obtenir un composé de formule V :



- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et n conservent la même signification que ci-dessus ;

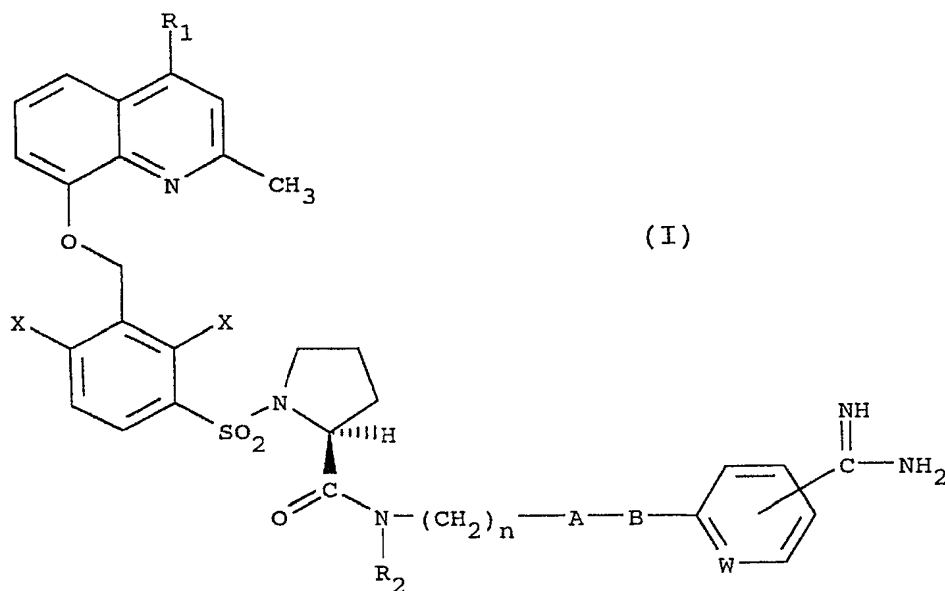
(3) faire réagir le composé de formule V, ainsi obtenu, avec un acide de formule VI:



dans laquelle

- 5 B représente une liaison simple, un groupe  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , et  
 W représente  $-\text{CH}-$  ou un atome d'azote,  
 dans des conditions analogues à celles préconisées pour l'étape (1) ci-dessus, et,  
 si nécessaire en présence d'une base si l'amine de formule V est mise en  
 réaction sous sa forme salifiée, pour obtenir le composé de formule I :

10



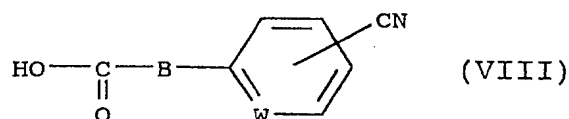
dans laquelle

- A représente  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  
 B représente une liaison simple,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  
 15  $\text{R}_1$  représente H, un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$  ou un groupe  
 trifluorométhyle,  
 $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  représentent chacun indépendamment H ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ,  
 X représente un atome d'halogène ou un groupe méthyle,  
 W représente CH ou N, et  
 20 n représente 2, 3, 4 ou 5 ; et,

(4) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I, ainsi obtenu sous forme de base, avec un acide minéral ou organique pour obtenir ledit composé de formule I sous forme de sel d'addition.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

(a) faire réagir le composé de formule V, obtenu à l'étape (2) ci-dessus, avec un composé de formule VIII :

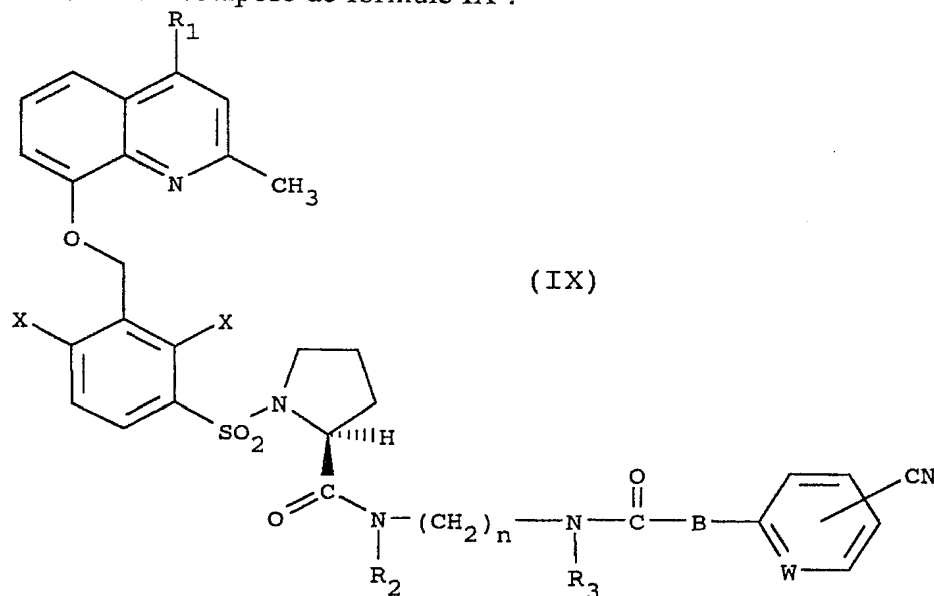


dans laquelle

B représente une liaison simple,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , et

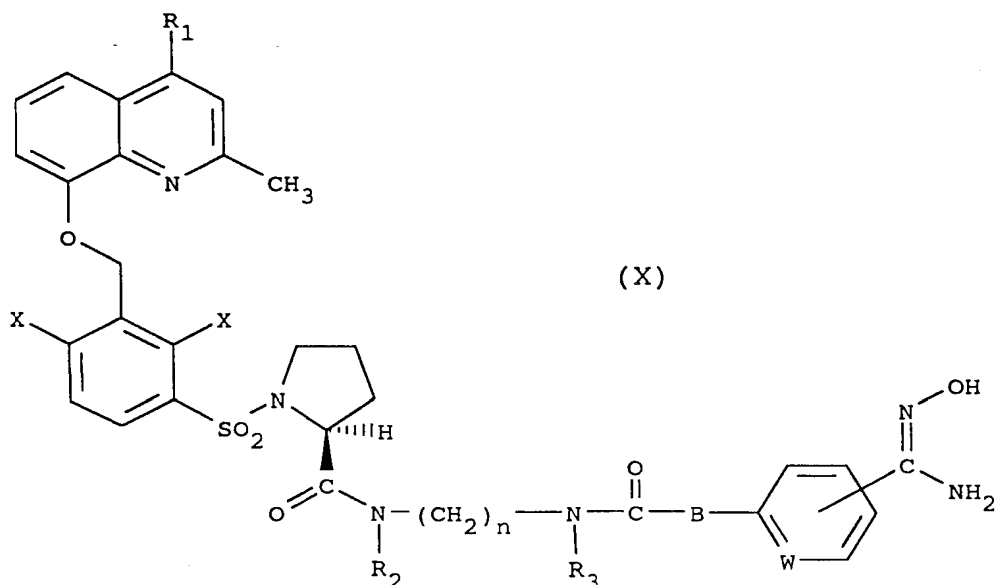
W représente CH ou N,

dans des conditions opératoires analogues à celles de l'étape (3) décrite ci-dessus, pour obtenir un composé de formule IX :



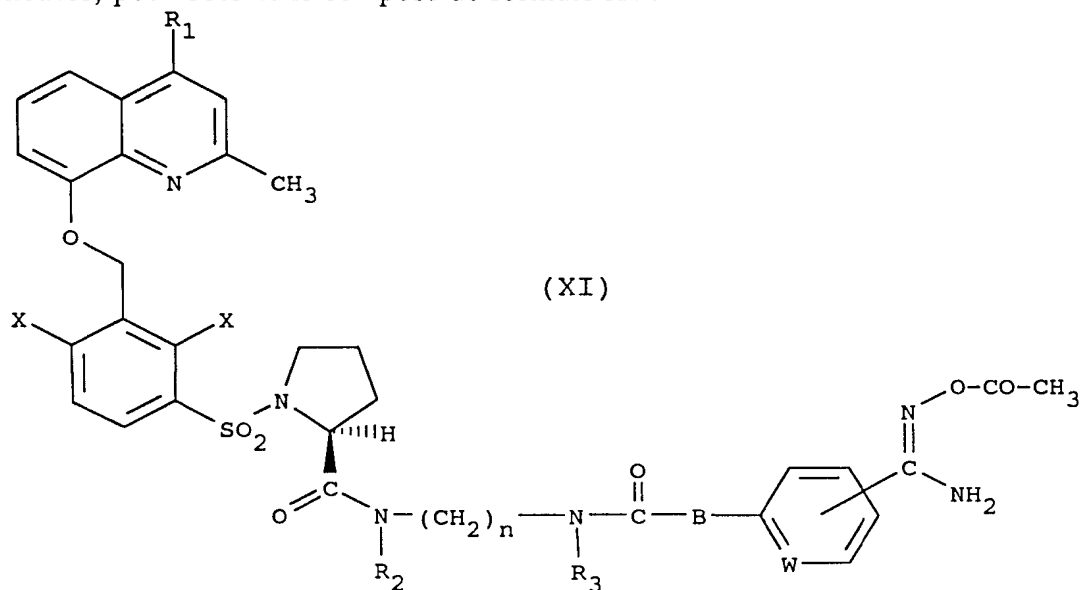
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, W, n et B conservent la même signification que dans les produits de départ ;

(b) faire réagir le composé de formule IX, ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine, dans un solvant, à température ambiante et pendant 2 à 12 heures, pour obtenir le composé de formule X :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $n$  et  $B$  conservent la même signification que précédemment ;

- (c) faire réagir le composé de formule X, ainsi obtenu, avec un excès  
5 d'anhydride acétique, dans un solvant, à température ambiante pendant 1 à 15  
heures, pour obtenir le composé de formule XI :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $n$  et  $B$  conservent la même signification que ci-dessus ;

- 10 (d) hydrogéner catalytiquement le composé de formule XI, ainsi obtenu, dans un solvant, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, à température ambiante,

sous une pression d'hydrogène comprise entre  $10^5$  et  $5.10^5$  Pa, pour obtenir le composé de formule I, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, W, n et B conservent la même signification que précédemment, A représente le groupe  $-N(R_3)-CO-$  et le groupe amidine conserve la position initiale du groupe cyano de l'acide de départ ; et,

(e) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I, ainsi obtenu sous forme de base, avec un acide minéral ou organique pour obtenir ledit composé de formule I sous forme de sel d'addition.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, à l'étape (3),

10 (i) l'acide de formule VI est remplacé par le chlorure d'acide correspondant, et  
(ii) la réaction est conduite dans un solvant en présence d'une base aprotique.

6. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1.

7. Utilisation d'une substance antagoniste d'un récepteur de la bradykinine et des hormones analogues, ladite utilisation étant caractérisée en ce que l'on fait appel à une substance antagoniste du récepteur  $B_2$  de la bradykinine et choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis d'états pathologiques impliquant la bradykinine ou ses homologues.

8. Utilisation selon la revendication 7, d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états douloureux.

9. Utilisation selon la revendication 7, d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états inflammatoires.

10. Utilisation d'un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide selon la revendication 1 en tant que réactif pharmacologique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02049

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D401/12 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 November 1994 cited in the application -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 1998

Date of mailing of the international search report

30/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02049

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0622361 A	02-11-94	AU 680870 B	14-08-97
		AU 6052594 A	03-11-94
		CA 2122236 A	29-10-94
		CN 1097417 A	18-01-95
		HU 70493 A	30-10-95
		JP 7002780 A	06-01-95
		US 5563162 A	08-10-96
		ZA 9402780 A	09-01-95
<hr/>			



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: de Internationale No

PCT/FR 97/02049

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D401/12 A61K31/47

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 2 novembre 1994 cité dans la demande -----	1-10



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/01/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à x membres de familles de brevets

De: le Internationale No

PCT/FR 97/02049

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0622361 A	02-11-94	AU 680870 B	14-08-97
		AU 6052594 A	03-11-94
		CA 2122236 A	29-10-94
		CN 1097417 A	18-01-95
		HU 70493 A	30-10-95
		JP 7002780 A	06-01-95
		US 5563162 A	08-10-96
		ZA 9402780 A	09-01-95
-----			